



The Most Frequently Used Polymers in Skin Wound Healing Hydrogels-Part One

M. Yaghoobi

Assistant Professor of Chemical Engineering, University of Zanjan

Email: myaghoobi@znu.ac.ir

Abstract

The skin is one of the largest organs of the human body that protects against physical, chemical and microbial damage of the external environment. This complex organ has the ability to regenerate and has the possibility of self-healing. However, severe skin wounds do not heal on their own in a short period of time and require the use of engineered scaffolds. In recent years, tissue engineering has made tremendous advances in the production of these skin repair structures. Among these structures, hydrogels are one of the most important and practical scaffolds for improving and repairing the skin. Based on the materials used in the construction of hydrogels, hydrogels are divided into two categories: natural and synthetic. A combination of natural and synthetic polymers is used to improve performance and accelerate the function of hydrogels in the wound healing process. The purpose of this review article is to focus on providing information on the types of polymers used to make functional wound healing hydrogels.

Received: 14 July 2021

Accepted: 18 October 2021

Page Number: 32-44

Keywords:

Hydrogel,
Wound Healing,
Synthetic Polymers,
Natural Polymers

Please Cite this Article Using:

Yaghoobi, M., "The Most Frequently Used Polymers in Skin Wound Healing Hydrogels-Part One", Iranian Chemical Engineering Journal, Vol. 21, No. 123, pp. 32-44, In Persian, (2022).



بسیارهای پر کاربرد در هیدروژل‌های ترمیم‌کننده زخم‌های پوستی - بخش اول

ملیحه یعقوبی

استادیار مهندسی شیمی، دانشگاه زنجان

پیام نگار: myaghoobi@znu.ac.ir

چکیده

پوست یکی از بزرگ‌ترین اندام‌های بدن انسان است که از آسیب‌های فیزیکی، شیمیایی و میکروبی محیط بیرونی محافظت می‌کند. این اندام پیچیده، قابلیت‌نوسازی و امکان خودترمیمی دارد؛ اما زخم‌های شدید پوستی، خودبه‌خود در کوتاه‌مدت بهبود نمی‌یابد و نیاز به استفاده از داربست‌های مهندسی‌شده دارد. در سال‌های اخیر، مهندسی بافت در تولید این ساختارهای ترمیم‌کننده پوست، پیشرفت‌های چشم‌گیری داشته است. هیدروژل‌ها یکی از مهم‌ترین و کاربردی‌ترین داربست‌های بهبوددهنده و ترمیم‌کننده پوست به شمار می‌روند. هیدروژل‌ها بر اساس مواد به‌کاررفته در ساختمان خود، به دو دسته طبیعی و سنتزی تقسیم می‌شوند. برای عمل‌کرد بهتر و سرعت‌بخشی به کارکرد هیدروژل‌ها در روند بهبودی زخم، ترکیبی از بسیارهای طبیعی و سنتزی استفاده می‌شود. هدف از ارائه این مقاله مروری، تمرکز بر ارائه اطلاعاتی در مورد انواع بسیارهای کاربردی در ساخت هیدروژل‌های کاربردی بهبوددهنده زخم است.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۴/۲۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۷/۲۶

شماره صفحات: ۳۲ تا ۴۴

کلیدواژه‌ها:

هیدروژل،

بهبود زخم،

بسیارهای سنتزی،

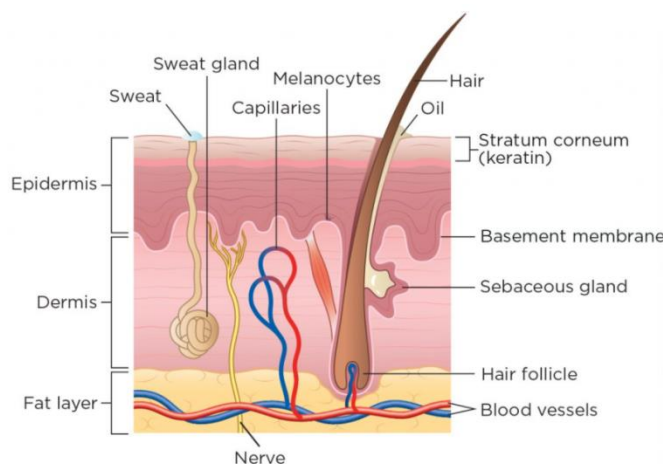
بسیارهای طبیعی

۱. مقدمه

پوست از بزرگ‌ترین اندام‌های بدن انسان است که مساحت آن 2 m^2 است و ۱۵ درصد از کل وزن بدن بزرگسالان را تشکیل می‌دهد. ضخامت آن از 1 mm (در نازک‌ترین قسمت (پلک‌ها)) شروع می‌شود و تا 1.5 mm در ضخیم‌ترین قسمت آن (کف دست و کف پا) می‌رسد [۱]. این اندام به‌عنوان محافظ بدن در برابر آسیب‌های مکانیکی، شیمیایی و میکروبی، نقش بسیار مهمی در سلامت انسان دارد. پوست اندامی پیچیده است و برای حفظ عملکردهای مهم فیزیولوژی میزبان از جمله جلوگیری از هدر رفت مایعات، تثبیت درجه حرارت بدن و انتقال ورودی‌های حسی بسیار مهم است [۲-۳]. بنابراین اگر این بافت مهم، آسیب ببیند باید در کوتاه‌ترین زمان ممکن و با انتخاب روش ترمیمی مناسب، بازسازی شود. برای درمان زخم، شناخت ساختار پوست و عوامل دخیل در فرایند بهبود زخم از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۴]. پژوهش‌های گوناگونی در زمینه طراحی داربست و زخم‌پوش‌های بهبوددهنده، انجام شده؛ اما با پیشرفت‌های جدید مهندسی بافت، این پژوهش‌ها هم‌چنان ادامه دارد و نویدبخش نوآوری‌های بسیاری در آینده خواهد بود. هدف این مقاله، آشناسازی پژوهشگران حوزه مهندسی با ساختار پوست، مراحل بهبود زخم و انواع بسیارهای سنتزی و طبیعی به‌کار رفته در ساختار هیدروژل‌های بهبوددهنده زخم است؛ تا پژوهشگر بتواند با دانش و آگاهی، داربست مهندسی‌شده مناسبی را برای ترمیم و بهبود سریع‌تر زخم طراحی کند.

۲. ساختار پوست

طبق شکل (۱)، پوست به چند لایه تقسیم می‌شود. نخستین لایه آن از اپی‌درم تشکیل شده است. اپی‌درم نوعی بافت اپی‌تلیال است و فقط $0.1-0.3 \text{ mm}$ ضخامت دارد. این بخش، رگ‌های خونی ندارد و از یک اپی‌تلیوم سنگفرشی طبقه‌ای تشکیل شده که عمدتاً شامل سلول‌های کراتینوسیت است. در زیر اپی‌درم، غشای زیرین وجود دارد (هم‌چنین به‌عنوان محل اتصال درم-اپی‌درم شناخته می‌شود)، این ساختار باریک و چندلایه، اپی‌درم را درون درم، لنگر می‌اندازد. درم از الیاف الاستیک (کش‌سان) و بسیار سخت تشکیل شده است. غدد چربی آن را صاف نگه می‌دارند و خاصیت ارتجاعی و قدرتش را حفظ می‌کنند. هم‌چنین، درم مواد مغذی مهم و رطوبت اپیدرم را تأمین می‌کند؛ زیرا یک پوست سالم دارای رطوبت ۲۰-۱۰ درصد است. اگر این میزان رطوبت کاهش یابد، پوست می‌شکند و ترک می‌خورد. این امر منجر به کاهش بیشتر رطوبت می‌شود و پوست در برابر عوامل بیماری‌زا آسیب‌پذیرتر می‌شود. لایه زیر درم، هایپودرم است که بیشترین قسمت آن از چربی تشکیل شده است. هایپودرم، وظیفه مهمی را در زمینه حرکت پوست در بالای بافت زیرین برعهده دارد [۵]. سایر اجزای داخلی پوست در شکل (۱) نشان داده شده است.



شکل ۱. برش عرضی داخل پوست [۱].

Figure 1. Cross-section through the skin [1].

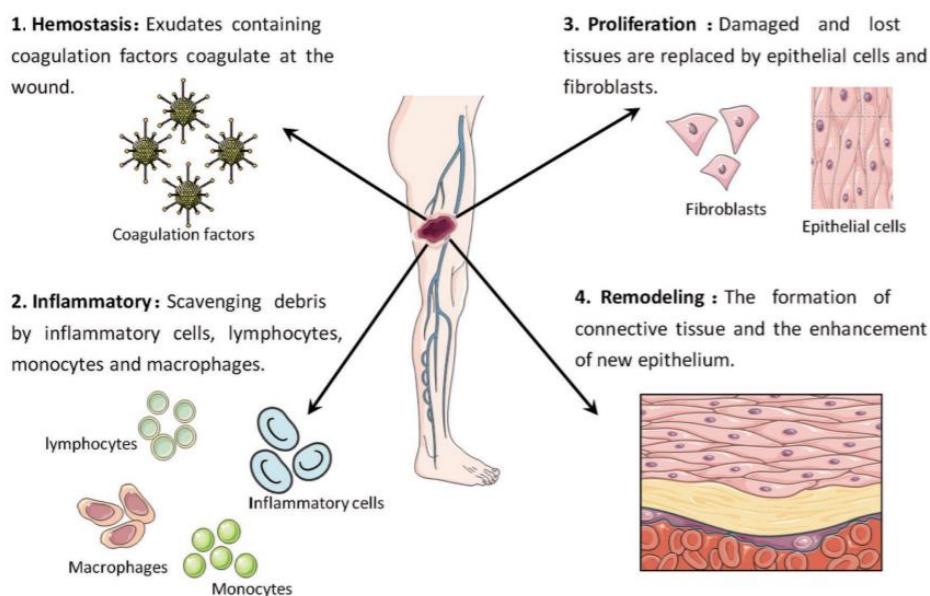
این مرحله ممکن است در بعضی از زخم‌ها حتی تا یک سال هم به طول بینجامد [۸].

۴. خواص هیدروژل ایده‌آل برای ترمیم و بهبود زخم

پانسمان‌های سنتی زخم، مانند گاز یا بانداژ چسبی، اگرچه مانع فیزیکی، ایجاد و ترشحات را جذب می‌کنند، اما برتری اندکی در روند بهبودی زخم دارند. این پانسمان‌ها حتی ممکن است برای زخم مضر باشند. به‌عنوان مثال؛ الیاف یا قطعات آن‌ها با بافت زخم در هم می‌آمیزند و بر روی زخم اثر می‌گذارند. هم‌چنین پاسخ ایمنی آن می‌تواند منجر به آسیب دیدگی مجدد شود، چنان‌که فرایند ترمیم زخم را مختل و هنگام برداشتن پانسمان، ایجاد درد کند [۱۰]. معیارهای مختلفی برای داربست یا پوشش‌دهنده زخم در نظر گرفته شده است، از جمله: (۱) قابلیت جذب ترشحات، (۲) حفظ رطوبت محیط، (۳) اجازه تبادل گازها، (۴) عایق حرارتی، (۵) محافظ در برابر باکتری‌ها، (۶) سمی و آلرژیک نبودن، (۷) حذف و تعویض راحت، (۸) سازگاری خوب، (۹) استریلیزاسیون آسان، (۱۰) تحریک‌کنندگی فاکتور رشد [۱۱-۱۲].

۳. مراحل اصلی بهبود زخم

مراحل اصلی در فرایند ترمیم و بهبود زخم، شامل این موارد است: (۱) مرحله هموستاز^۱ یا بند آمدگی خون، (۲) مرحله التهابی^۲، (۳) مرحله تکثیر^۳، و (۴) مرحله بازسازی یا ترمیم^۴ [۶]. شکل (۲) مراحل بهبود زخم را به‌صورت شماتیک نمایش می‌دهد. مرحله هموستاز، بی‌درنگ پس از آسیب پوست و ایجاد زخم رخ می‌دهد و با ترشحات حاوی فاکتورهای انعقاد، باعث لخته‌شدن خون می‌شود. اندکی پس از انعقاد خون، در محل زخم التهاب ایجاد می‌شود، که در پاسخ به نشانه‌های التهابی، نوتروفیل‌ها به‌سوی زخم مهاجرت می‌کنند و قطعات زاید و ترشحات به‌کمک سلول‌های التهابی، لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و ماکروفاژها پاک می‌شوند. زمانی که فاز التهابی فروکش می‌کند، مرحله تکثیر با شروع جایگزینی بافت از دست‌رفته به‌وسیله سلول‌های اپی‌لیال و فیبروبلاست آغاز می‌شود. تمرکز اصلی روند بهبودی در این مرحله، در بهبودی سطح زخم، تشکیل بافت دانه‌بندی^۵ (بافت صورتی که مویرگ‌های جدید در آن ایجاد شده است) و ترمیم شبکه عروقی است [۷]. مرحله بازسازی با تشکیل بافت همبند و افزایش اپی‌تلیوم جدید مشخص می‌شود که



شکل ۲. مراحل مهم در فرایند بهبود زخم [۹].

Figure 2. The major stages during the process of wound healing [9].

1. Hemostasis
4. Remodeling

2. Inflammatory
5. Granulation Tissue

3. Proliferation

۵. داربست‌های بر پایه هیدروژل

هیدروژل‌ها، بسپارهای آب‌دوست با ساختار شبکه‌ای سه‌بعدی هستند که با داشتن بخش‌های آب دوست، توانایی جذب حجم زیادی از آب را دارند. ساختار هیدروژل‌ها حدوداً از ۹۰ درصد وزنی آب و ۱۰ درصد وزنی بسپارهای طبیعی یا سنتزی تشکیل شده است. این مقدار زیاد آب باعث می‌شود که پانسما هیدروژل برای درمان زخم‌های خشک و مرده (نکروزی) مناسب باشد. همچنین محیط مرطوب ایجادشده با هیدروژل‌ها و قابلیت جذب مواد هیدروژل، روند بازسازی سلول‌ها و بهبود زخم را از راه حذف بافت نکروز و مواد خارجی ترشح‌شده زخم، امکان‌پذیر می‌سازد [۱۴]. چون هیدروژل‌ها دارای خواص زیست‌تخریب‌پذیری، زیست‌سازگاری و ایمنی‌زایی کم هستند، امروزه محققان تمایل بیشتری به استفاده از هیدروژل‌ها برای کاربردهای زیست‌پزشکی دارند. با تنظیم خصوصیات فیزیکیوشیمیایی، می‌توان هیدروژل را به شکل جامد، نیمه‌جامد و مایع برای بهبود انواع زخم‌ها به کار برد. هیدروژل‌ها بر اساس منبع، ترکیب ساختار، بار یونی، اتصال عرضی و خصوصیات فیزیکی طبقه‌بندی می‌شوند. طبقه‌بندی بیشتر آن‌ها در یک نمایش شماتیک در شکل (۳) نشان داده شده است [۱۵].

هیدروژل‌ها شبکه‌های بسپاری آب‌دوست هستند که ممکن است ۱۰-۲۰٪ و حتی تا چندین برابر وزن خشک شان آب جذب کنند. این هیدروژل‌ها ممکن است از نظر شیمیایی پایدار باشند یا ممکن است تجزیه و حل شوند. وقتی شبکه‌های بسپاری با درهم‌تنیدگی‌های^۱ مولکولی و یا نیروهای ثانویه مانند یونی و پیوند هیدروژنی به هم پیوند خورده باشند، ژل‌های برگشت‌پذیر یا فیزیکی نامیده می‌شوند. در شکل (۴) پیداست که این نوع هیدروژل‌ها، زمانی که شبکه دارای اتصال عرضی کووالانسی باشد، ژل‌های دائمی یا شیمیایی نامیده می‌شوند [۱۴].

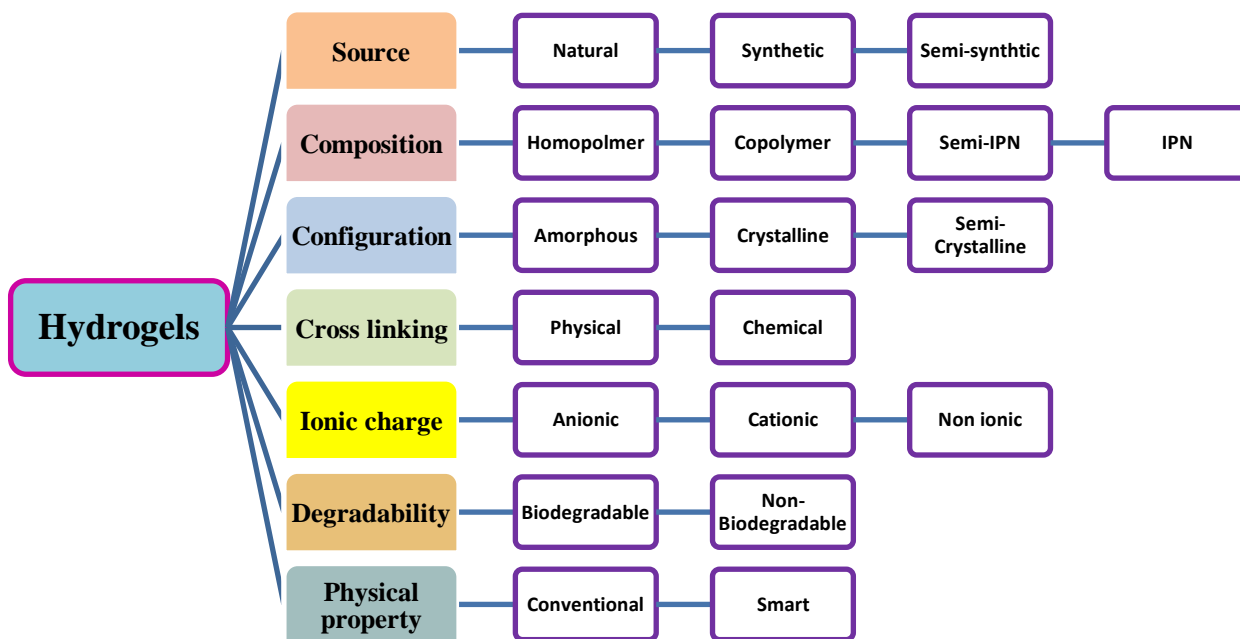
بیشتر هیدروژل‌ها به‌طور طبیعی به پوست نمی‌چسبند؛ بنابراین به یک لایه ثانویه برای محکم‌شدن آن‌ها در محل زخم نیاز دارند. هیدروژل‌ها به‌عنوان پانسما زخم به شکل فیلم‌های الاستیک یا ژل‌های آمورف استفاده می‌شوند [۱۶].

داربست‌های هیدروژلی با اهداف چندمنظوره در بهبود زخم ساخته می‌شوند. این اهداف شامل خاصیت آنتی‌باکتریایی، خاصیت آنتی‌اکسیدانی، خاصیت مکانیکی و چسبندگی است. برای تحقق این اهداف، نوع بسپار مورد استفاده، اصلاح ساختار بسپار، ساختار هیدروژل، افزودن مواد فعال به شبکه هیدروژل از مشخصه‌های مهم و اثرگذار در تولید هیدروژل‌هاست. بنابراین باید یک هیدروژل مطلوب، بر اساس این مشخصه‌ها تولید شود [۱۳]. جدول (۱) برخی از مشخصات یک هیدروژل ایده‌آل را که به‌عنوان پانسما یا زخم‌پوش استفاده می‌شود، با ذکر دلیل استفاده، نمایش می‌دهد.

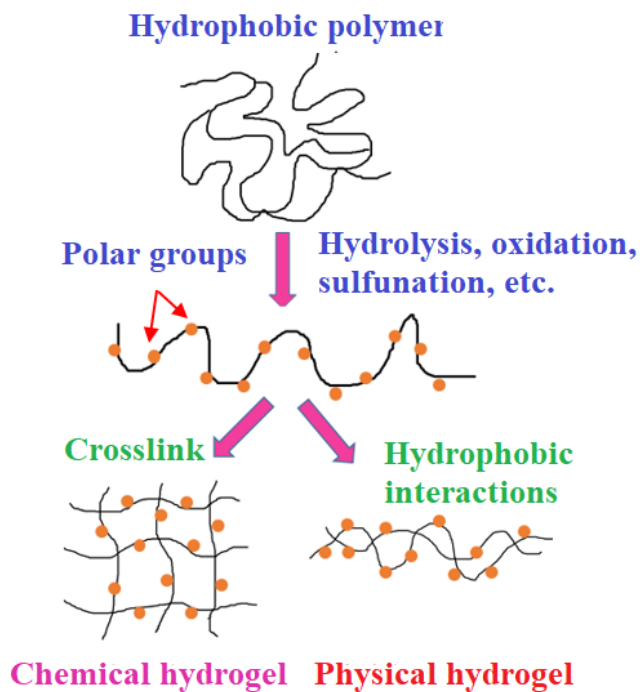
جدول ۱. مشخصات یک هیدروژل ایده‌آل برای بهبود زخم [۱۳].

Table 1. Characteristics of an ideal Hydrogel for wound healing.

Feature	Description
No toxic component	Free from toxic materials that can damage and lead to dire consequences
Prevention of bacterial infection	Preventing bacterial infections, which could impair wound healing and prolong its duration
Adhesiveness	Providing an optimum amount of adhesive material to the wound site (excessive adhesive sustains an injury)
Moisture	Maintaining the optimum moisture level to promote cell migration and proliferation
Thermal insulation	Maintaining the optimal temperature of wound site to reduce pain
Absorption of excess exudate	Regulating the amount of exudates present in the wound
Oxygen permeability	Allowing the diffusion of oxygen to the wound bed to accelerate cell activity
Mechanical and physical properties	Resembling the structure of native skin
Cost effectiveness	Providing an affordable wound dressing



شکل ۳. دسته‌بندی هیدروژل‌ها [۱۵].
 Figure 3. Classification of hydrogels [15].



شکل ۴. تشکیل هیدروژل‌های فیزیکی و شیمیایی [۱۴].
 Figure 4. Formation of physical and chemical hydrogels [14].

۶. بسیارهای رایج در ساخت هیدروژل‌ها

۱-۶ بسیارهای سنتزی

۱-۱-۶ پلی وینیل الکل

داربست‌های هیدروژلی سهم زیادی در پانسمان زخم داشتند؛ زیرا چنان که بیان شد برتری هایشان بر کاستی‌هایشان فزونی دارد. در حال حاضر، پلی وینیل الکل (PVA) یکی از متداول‌ترین و قدیمی‌ترین بسیارهای سنتزی است که از آن به‌عنوان پانسمان زخم، سیستم‌های انتقال دارو، اندام‌های مصنوعی و لنزهای تماسی استفاده شده است؛ با این حال، هیدروژل PVA خاصیت ارتجاعی ناکافی، غشای سفت و خصوصیات آب دوستانه ناکاملی دارد که استفاده تنهای آن را به‌عنوان داربست بسیاری ترمیم‌کننده زخم، محدود می‌کند. طبق نتایج مطالعات، از میان هیدروژل‌های مختلف، هیدروژل‌های تهیه‌شده از PVA مخلوط با برخی از پلی‌ساکاریدهای طبیعی و برخی دیگر از بسیارهای سنتزی، جذاب بوده است؛ زیرا به‌راحتی با انجام اصلاحات شیمیایی، داربست‌های زیست‌تخریب‌پذیری به دست می‌آید. علاوه بر این، کامون^۲ و همکاران گزارش داده‌اند که خواص بسیارهای کامپوزیت هیدروژلی بر پایه PVA، نسبت به بسیارهای دیگر عملکرد بهتری در بهبود زخم دارند [۱۷-۱۸].

۲-۱-۶ پلی اتیلن گلیکول

پلی‌اتیلن گلیکول (PEG)^۳ بسیار آمفی‌لیک، گران‌رو، سنتزی و محلول در آب است. ویژگی‌های برجسته این بسیار یعنی سمی نبودن، زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، شفافیت و مقرون به‌صرفگی، PEG را یک انتخاب مناسب برای کاربردهای مهندسی پزشکی می‌سازد. در تهیه غشاهای هیدروژلی PVA-PEG-CaCl₂، از پرتو گاما برای ایجاد اتصالات عرضی استفاده شده است. برای نرم و ژله‌ای کردن ساختار، از محلول CaCl₂ استفاده شد تا اثر هم‌افزایی ساختار پانسمان بهبود یابد. در حالی که ثبات حرارتی پس از افزودن PEG بیشتر شد. این نوع بسیار به داشتن ویژگی‌های زیستی خوبی از جمله مهارنکردن تکثیر سلول‌ها شناخته شده است و سرعت ترمیم زخم را تسریع می‌کند [۱۹].

۳-۱-۶ پلی وینیل پیرولیدین

پلی وینیل پیرولیدین (PVP)^۴ یک بسیار شناخته‌شده با زیست‌سازگاری خوب است؛ از این رو می‌توان از آن به‌عنوان یکی از اجزای اصلی آماده‌سازی هیدروژل، برای پوشش موقت پوست یا پانسمان زخم استفاده کرد. PVP در تولید داروها استفاده می‌شود و به‌عنوان جایگزین خون و سم زداینده خون عمل می‌کند. هیدروژل PVP به‌تنهایی خاصیت تورم خوبی از خود نشان نمی‌دهد؛ اما وقتی با پلی‌ساکاریدهایی مانند کربوکسی متیل سلولز (CMC)^۵، کیتوسان یا پلی‌ساکاریدهای دیگر مانند آگار یا آلژینات مخلوط شود، خاصیت تورم آن بهبود می‌یابد. PVP چسباننده‌ای عالی برای عوامل فعال مواد پانسمان است [۲۰-۲۱].

۴-۱-۶ پلی‌اورتان

پلی‌اورتان‌ها (PUs)^۶ کوبسیارهایی هستند که در ساختارهای خود گروه‌های تکراری اورتان دارند. این کلاس از بسیارهای سنتزی به‌دلیل قدرت و سازگاری بی‌نظیر، در زمینه زیست‌پزشکی پذیرفته شده‌اند. خصوصیات فیزیکی PU از شکننده تا بسیار الاستیک، متفاوت است. PU‌های قابل قبول زیست‌پزشکی از نظر پزشکی، غیر سمی‌اند و خواص الاستومری-همراه با مقاومت در برابر پارگی و مقاومت در برابر سایش-دارند. چنین موادی باعث تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال در هنگام ترمیم زخم می‌شوند. PU دارای خاصیت نفوذپذیری نسبت به اکسیژن است. این بسیار به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان ماده‌ای برای پانسمان زخم مطالعه و بررسی شده است [۲۲].

۲-۶ بسیارهای طبیعی

۱-۲-۶ آلژینات

آلژینات، پلی‌ساکاریدی با منشأ زیستی است که از جلبک‌های دریایی به دست می‌آید. از هیدروژل‌های آلژینات به‌عنوان پانسمان زخم استفاده می‌شود و روند بهبود زخم را در شرایط مختلف زخم حمایت می‌کند [۲۳]. آلژینات با اتصال عرضی یونی از راه COO- تشکیل ژل می‌دهد و تمایل به برقراری پیوند با زیست‌بسیار پلی‌کاتیونی و گروه آمینی کیتوسان دارد [۲۴]. نیز تشکیل ژل با

4. Polyvinyl Pyrrolidone
5. Carboxymethyl Cellulose
6. Polyurethanes

1. Polyvinyl Alcohol
2. Kamoun
3. Polyethylene Glycol

ضعیف کیتوسان را می‌توان با افزودن آلژینات بهبود داد؛ زیرا گروه کربوکسیل آن می‌تواند با گروه آمینه کیتوسان تعامل داشته باشد [۲۶].

۶-۲-۳-۳ کلژن

پروتئین‌های کلژن همراه با آلژینات، یکی از متداول‌ترین مواد مورد استفاده در پانسمان زخم و مهندسی بافت است. در بدن انسان، کلژن به‌طور گسترده‌ای وجود دارد که در شبکه‌ی خارج سلولی (ECM)، رگ‌های خونی، استخوان‌ها و تاندون‌ها و سایر ساختارها وجود دارد. سه شکل اصلی، کلژن I، II و III، حدود ۷۵٪ از پوست خشک انسان را تشکیل می‌دهد. کلژن‌های منشاء گاو، خوک و مرغ، رایج‌ترین نوع کلژن در مصارف پزشکی هستند. پانسمان‌های کلژن به‌دلیل ظرفیت بالای جذب مایعات و مقاومت مکانیکی طرفدار بسیاری دارند و به‌صورت هیدروژل تهیه می‌شوند. هم‌چنین کلژن در ترمیم زخم، تقویت رگ‌زایی، تشکیل بافت گرانوله و رسوب کلژن طبیعی با به‌کارگیری فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و کراتینوسیت‌ها، نقشی فعال دارد [۳۳-۳۲]. علاوه بر آن، هم‌جای زخم و هم‌میزان عفونت‌های باکتریایی، هر دو پس از درمان انسدادی با پانسمان کلژن کاهش می‌یابد. با این حال، مطالعات مداوم در مورد کلژن، دو مانع اصلی را شناسایی کرده و در صدد رفع آن است: (۱) از دست دادن سریع پایداری و شکل پانسمان به‌دلیل تخریب آنزیمی (۲) خطر انتقال پاتوژن، بسته به منبع کلژن [۳۶-۳۴].

۶-۲-۴ دکستران

دکستران نوعی پلی‌ساکارید است که از حلقه‌های آنیدروگلوکز^۲ تشکیل شده است [۳۷]. دکستران با آلفا ۱، ۶ پیوند داده‌شده با دی-گلوکوپیانوز^۳ دارای خاصیت زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، سمی نبودن و خاصیت آب‌دوستی است [۴۰-۳۸]. قسمت باقی‌مانده دی-گلوکوپیانوز به‌آسانی با NaIO_4 اکسید می‌شود و می‌تواند گروه‌های آلدهیدی تولید کند. سپس گروه عاملی با گروه آمیننی ژلاتین، کیتوسان و سایر بسیارها ترکیب می‌شود و هیدروژل‌های مختلفی را به‌عنوان مواد ضد باکتری و وسایل رهایش داروی هوشمند ایجاد می‌کند. علاوه بر آن از هیدروژل‌های بر پایه

اصلاح ساختار شیمیایی از راه اتصالات عرضی بین زنجیرهای جانبی اضافی انجام می‌گیرد. آلژینات به‌دلیل زیست‌سازگاری، ماهیت ژله‌ای شدن و متورم بودن، به‌عنوان یک زیست‌بسیار طبیعی مشتق‌شده در مدیریت زخم شناخته شده است و نشان می‌دهد که بستر مرطوب در محل زخم، باعث ایجاد روند صحیح بهبود زخم و کاهش زمان بهبود می‌شود. به‌دلیل ماهیت آب‌دوستی آن، پانسمان‌های آلژینات می‌توانند مقدار زیادی ترشحات زخم را جذب کنند. هم‌چنین در تماس با زخم‌های خون‌ریزی‌دهنده، اثر هموستاتیک دارند. مهم‌تر از همه این موارد، آلژینات می‌تواند از راه بهبود مهاجرت سلولی، افزایش رگ‌زایی و تولید کلژن I و کاهش غلظت سیتوکین‌های پیش‌التهابی در زخم‌های مزمن، از روند بهبود زخم پشتیبانی کند [۲۵].

۶-۲-۲ کیتوسان

کیتوسان یکی دیگر از پلی‌ساکاریدهای طبیعی است که به‌تازگی به‌دلیل زیست‌سازگاری چشم‌گیر، تجزیه‌ی زیستی و فعالیت بند آورنده خون (هموستاتیک)، در مرکز توجه مهندسان و محققان قرار گرفته است [۲۶]. با وجود این، کیتوسان دارای خواص ضعیف بازدارنده رشد باکتری است و حتماً باید آن را برای استفاده در زخم‌پوش، به همراه مواد آنتی‌باکتریال به کار برد [۲۷]. البته در بعضی منابع ذکر شده که کیتوسان به‌طور طبیعی خاصیت آنتی‌باکتریال دارد [۲۹-۲۸]. هم در مطالعات حیوانی و هم آزمایش‌های بالینی انسان، زخم‌های تحت درمان با کیتوسان سریع‌تر از زخم‌های تحت درمان با پانسمان‌های بدون کیتوسان بهبود یافتند. علاوه بر این، حضور کیتوسان در سطح یک زخم باعث تکثیر سلول و هم‌چنین تشکیل کلژن و اسید هیالورونیک (HA) می‌شود. البته علاقه به استفاده از کیتوسان و تجاری‌سازی مواد پوشش‌دهنده زخم که دارای کیتوسان هستند، همگی متأثر از انتخاب منبع حیوانی برای استخراج این ماده است. کیتوسان از مشتقات کیتین^۱ است که در پوسته‌های سخت‌پوستان یافت می‌شود. همانند هر محصول طبیعی، از جمله آلژینات، دارای ریسک زیادی از تغییرات خواص مهمی مانند وزن مولکولی از منابع مختلف استخراج است. درحقیقت، فعالیت زیستی کیتوسان به وزن مولکولی ماکرومولکول‌های سازنده آن بستگی دارد [۳۱-۳۰]. خواص مکانیکی

2. Anhydroglucose
3. D-Glucopyranose

1. Chitin

دکستران، به دلیل توانایی تحریک ترمیم زخم، به عنوان زخم‌پوش استفاده می‌شود [۴۱].

۷. ترکیب بسپارهای سنتزی و طبیعی در ساختار هیدروژل‌ها

انتخاب مواد سازنده در تعیین ویژگی‌های نهایی زخم‌پوش اثرگذار خواهد بود. بسپارهای تشکیل‌دهنده زخم‌پوش شامل یک یا چند واحد ساختمانی مونومر هستند که نوع مونومر بر اساس روش تولید، هزینه‌ها، ترکیب و توانایی‌های آن (مانند قابلیت جذب، حلالیت، دوام و ثبات، تجزیه‌پذیری، pH و ایمنی) انتخاب می‌شود [۴۲].

چنان‌که ذکر شد، تفاوت‌های بسیاری میان بسپارهای سنتزی و بسپارهای طبیعی هست. مواد طبیعی منشأ زیستی دارند و برداشت، کشت، فرآوری یا تصفیه می‌شوند. به دلیل سازگاری زیستی ذاتی و تخریب آسان آنزیمی، معمولاً به خوبی با بافت‌های زیستی ادغام می‌شوند [۴۳]. در حالی‌که بسپارهای سنتزی به‌طور شیمیایی سنتز می‌شوند و امکان طراحی دقیق‌تر ساختار و عملکردهای مولکولی را فراهم می‌کنند. خواص جدید را می‌توان با تغییر یا تنظیم ترکیب مولکولی، ایجاد و بسپارهای نهایی را بسیار متنوع تر کرد. از کاستی‌های بسپارهای سنتزی موضوع زیست‌سازگاری و زیست‌تخریب‌پذیری آن‌هاست که می‌تواند به عنوان یک مشکل مطرح شود. در یک پانسمان زخم هیدروژلی، پایدار بودن هیدروژل خیلی مهم است و نباید خیلی سریع تجزیه و تخریب شود؛ زیرا تخریب سریع هیدروژل ممکن است منجر به آزاد شدن ترشحات جذب و باعث کاهش هیدراتاسیون یا کاهش استحکام مکانیکی آن شود. از سوی دیگر، بسپارهای غیر قابل تجزیه می‌توانند برای مدت طولانی در بدن باقی بمانند که خطر عوارض طولانی‌مدت را به همراه خواهند داشت. سرعت تخریب باید به‌طور ایده آل با سرعت بهبود زخم مطابقت داشته و محصولات حاصل از تجزیه هیدروژل غیرسمی باشد. وقتی قطعات کوچک هیدروژل از شبکه جدا می‌شوند، تمایل به خروج از هیدروژل دارند که این خود باعث افزایش تخلخل و منجر به افزایش نفوذ اجزای ماتریس خارج سلولی و کاهش استحکام مکانیکی هیدروژل می‌شود [۴۴-۴۵]. بنابراین یک استراتژی مطلوب، استفاده از ترکیب بسپارهای طبیعی و سنتزی برای رسیدن به خواص مطلوب یک زخم‌پوش هیدروژلی است. به عنوان مثال؛ فیلم‌های هیدروژل بر اساس کیتوسان می‌توانند

سازگاری زیستی خود را حفظ کنند و در عین حال استحکام ساختاری خود را با ورود PEG در غلظت‌های مناسب در ساختار هیدروژل افزایش دهند [۴۶]. بنابراین از راه این استراتژی، بسپارهای مختلف می‌توانند نقاط قوت یکدیگر را بهبود بخشند یا نقاط ضعف را جبران کنند و در نهایت محصول متنوع یا کاربردی‌تری بسازند. همچنین استفاده از ترکیب آلزینات و PVA در ساخت فیلم‌های هیدروژلی به همراه عصاره گیاه آلوئه‌ورا نقش مطلوبی در تسریع بهبود زخم داشت [۴۷]. نیز اصلاح عمل‌کرد صمغ کارایا با اضافه نمودن دو بسپار PVA و PVP در ساختار هیدروژل‌های بهبوددهنده زخم مؤثر و کارآمد بود [۴۸].

۸. برتری‌ها، کاستی‌ها و کاربردهای تجاری هیدروژل‌ها

با توجه به خواص هیدروژل‌ها در حفظ رطوبت بالای محل زخم، امکان تبادل گاز بین زخم و محیط خارجی، زیست‌سازگاری، جذب سریع ترشحات زخم و کاهش دمای زخم در اثر خاصیت خنک‌کنندگی هیدروژل، توسعه و استفاده از آن‌ها توجه محققان و صنعتگران را به خود جلب کرده است. علاوه بر این، به دلیل انعطاف‌پذیری و خاصیت کش‌سانی، پوشاندن محل زخم و حذف آن در هنگام تعویض پانسمان آسان است و در بین بیماران مقبولیت دارد [۴۹].

یکی از اشکال‌های اساسی در استفاده از هیدروژل‌ها به عنوان پانسمان زخم این است که تجمع ترشحات می‌تواند باعث نرم شدن زخم و تکثیر باکتری در زخم شود. علاوه بر این، استحکام مکانیکی ناکافی هیدروژل‌ها منجر به ایجاد مشکل در کار می‌شود. هنگامی که یک ماده جدید برای استفاده به عنوان پانسمان زخم پیشنهاد می‌شود، آزمایش خواص مکانیکی آن از اهمیت اساسی برخوردار است؛ چرا که یک پانسمان زخم هیدروژلی نیر مانند سایر پانسمان‌ها حاکی بین زخم و محیط بیرون است و باید بتواند نقش محافظتی از محل زخم را داشته باشد. همچنین، سلول‌ها برای زنده ماندن نیاز به حمایت ساختاری دارند و در صورت نبود ماتریس خارج سلولی در زخم‌های ایجاد شده، پانسمان هیدروژلی با داشتن ترکیب مناسب و ساختاری مستحکم می‌تواند عمل‌کردی مفید داشته باشد؛ زیرا هیدروژل در طول مدت استفاده در محل زخم حفظ می‌شود و از بازسازی پوست حمایت می‌کند. زخم‌ها به دلیل عمل‌کرد انقباضی میو فیبروبلاست‌ها تحت کرنش ثابتی هستند و پوست لایه محافظ

می‌دهند؛ از میان آن‌ها، ساختارهای هیدروژلی به دلیل تعاملات خوب با محل زخم، مورد توجه ویژه پژوهشگران هستند. بسیارها به شکل پانسمان‌های هیدروژلی یا به شکل وسایل تحویل دارو، در حال حاضر بخش جدایی‌ناپذیر مراقبت‌های پیشرفته از زخم‌ها هستند. بسیارهای سنتزی، ویژگی‌های مکانیکی خوبی دارند و اصلاح ساختار آن‌ها از جمله اندازه منافذ و هندسه داربست، آسان است. از طرفی دیگر بسیارهای طبیعی یا همان زیست‌بسیارها، برای تسریع روند بهبود زخم‌های حاد پوستی، با سلول‌ها در تعامل هستند؛ اما هیچ‌کدام از این دو نوع بسیار به تنهایی نمی‌توانند برای مدیریت و بهبود فرایند ترمیم زخم‌های پیچیده مناسب باشند. لازمه ترمیم این نوع زخم‌ها، استفاده ترکیبی از این دو نوع بسیار است که با تغییر درصد ترکیبات هیدروژل‌های ساخته‌شده از بسیارهای سنتزی و طبیعی، پتانسیل درمانی این نوع زخم‌پوش‌ها تقویت یافته و مورد علاقه پژوهشگران این حوزه از مهندسی بافت است. برای توسعه این زخم‌پوش‌ها در آینده، بررسی دقیق تقاضای کلینیکی زخم‌پوش‌ها و این‌که محصول جدید چه نیازی را می‌تواند برآورد کند، بسیار اهمیت دارد. به طور خاص، تحقیقات در زمینه پانسمان‌های پیشرفته زخم در جلوگیری از پیشرفت بیش از حد زخم و افت دائمی عمل کرد بهبود زخم، بسیار مطلوب و جذاب خواهد بود.

بدن است و در معرض عوامل مکانیکی قرار دارد و این عوامل ممکن است آن را آسیب‌پذیر کند؛ بنابراین انتخاب یک هیدروژل مناسب که بتواند خواص مکانیکی مطلوبی داشته باشد، از مهم‌ترین چالش‌های موجود در انتخاب زخم‌پوش مناسب است. به طور خاص، وجود زخم در محل‌هایی از بدن که همواره تحت نیروهای کششی یا فشاری هستند، انتخاب زخم‌پوش را سخت خواهد کرد [۵۱-۵۰]. نمونه‌هایی از موادی که معمولاً در مراقبت از زخم و محصولات تجاری موجود در بازار استفاده می‌شوند، در جدول (۲) ارائه شده است.

مطالعات بر توسعه فرمول‌های جدید هیدروژل یا بهبود خواص آن‌ها، هنوز توجه بسیاری از دانشمندان را به خود جلب می‌کند؛ اما تنها بخش کوچکی از آن‌ها منجر به اختراع یک محصول جدید برای زندگی روزمره مردم می‌شود. این مقاله در پی آن است که به خوانندگان یک نمای کلی از هیدروژل‌هایی که در طول زمان به بازار رسیده‌اند، ارائه و محصولات مشابه تجاری را معرفی کند. نویسندگان و پژوهشگران آگاه هستند که بررسی کامل و جامع همه محصولات تجاری امکان‌پذیر نیست؛ بنابراین فقط به محصولات ارائه‌شده در جدول (۲) اکتفا می‌شود.

۹. نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده

زخم‌پوش‌ها یا پانسمان‌ها، بخش مهمی از مدیریت زخم را تشکیل

جدول ۲. چند نمونه از پانسمان‌های زخم تجاری بر پایه هیدروژل [۵۲].

Table 2. Some examples of commercial hydrogel-based wound dressings [52].

Product	Company	Main Component	Application
Agisite	Smith and Nephew	Alginate	Lacerations, abrasions, skin tears and minor burn wounds
Medihoney	Derma Sciences	Alginate	Partial to full-thickness wounds and burns
Kaltostat	Convatec	Alginate	Moderate to heavily exuding wounds, chronic and acute wounds
NU-GEL	Systagenix	Alginate	Management of chronic wounds throughout all stages of healing
Condress	Smith and Nephew	Collagen	Chronic and acute wounds
Helix3-cm	Amerx Health Care	Collagen	Chronic and acute wounds
DermaFilm	DermaRite	Hydrocolloids	Abrasions, closed surgical wounds, superficial ulcers, and skin grafts
Comfeel	Coloplast	Hydrocolloids	Designed for difficult-to-dress areas
CovaWound	Covalon	Hydrocolloids	Pressure, leg and foot ulcers, superficial partial-thickness burns
Inadine	Systagenix	Polyethylene glycol	Open wounds that may become infected

مراجع

- [1] Lawton, S., "Skin 1: The structure and functions of the skin", *Nursing Times*, 115, pp. 30-33, (2019).
- [2] Nguyen, Alan V., Athena M. Soulika. "The dynamics of the skin's immune system". *International journal of molecular sciences*, 20(8), pp. 1-53, (2019).
- [3] Ovaere, P., Lippens, S., Vandennebeele, P., Declercq, W., "The emerging roles of serine protease cascades in the epidermis", *Trends in biochemical sciences*, 34(9), pp. 453-463, (2009).
- [4] Blair, M. J., Jones, J. D., Woessner, A. E., Quinn, K. P., "Skin structure-function relationships and the wound healing response to intrinsic aging". *Advances in wound care*, 9.3, pp. 127-143, (2020).
- [5] Chu, D. H., "Chapter 7. Development and structure of skin". *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7th edition. New York: McGraw-Hill, pp. 57-72, (2008).
- [6] Gurtner, G. C., Werner, S., Barrandon, Y., Longaker, M. T., "Wound repair and regeneration", *Nature*, 453(7193), pp. 314-321, (2008).
- [7] Eming, S. A., Martin, P., Tomic-Canic, M., "Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation", *Science translational medicine*, 6(265), pp. 265-275, (2014).
- [8] Velnar, T., Bailey, T., Smrkolj, V., "The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms", *Journal of International Medical Research* 37(5), pp. 1528-1542, (2009).
- [9] Xu, Z., Han, S., Gu, Z., Wu, J., "Advances and impact of antioxidant hydrogel in chronic wound healing", *Advanced healthcare materials*, 9(5), pp. 1-11, (2020).
- [10] Opt Veld, R. C., Walboomers, X. F., Jansen, J. A., Wagener, F. A., "Design considerations for hydrogel wound dressings: strategic and molecular advances", *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 26(3), pp. 230-248, (2020).
- [11] Kamoun, E. A., Kenawy, E. R. S., Chen, X., "A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings", *Journal of advanced research*, 8(3), pp. 217-233, (2017).
- [12] Pan, Z., Ye, H., & Wu, D., "Recent advances on polymeric hydrogels as wound dressings", *APL bioengineering*, 5(1), pp. 1-16, (2021).
- [13] Tavakoli, S., Klar, A. S., "Advanced hydrogels as wound dressings", *Biomolecules*, 10(8), p. 1169, (2020).
- [14] Gupta, B., Agarwal, R., Alam, M. S., "Hydrogels for wound healing applications. In", *Biomedical hydrogels*. Woodhead Publishing, pp. 184-227, (2011).
- [15] Aswathy, S. H., Narendrakumar, U., Manjubala, I., "Commercial hydrogels for biomedical applications", *Heliyon*, 6(4), pp. 1-13, (2020).
- [16] Mir, M., Ali, M. N., Barakullah, A., Gulzar, A., Arshad, M., Fatima, S., Asad, M., "Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review", *Progress in biomaterials*, 7(1), pp.1-21, (2018).
- [17] Kamoun, E. A., Chen, X., Eldin, M. S. M., Kenawy, E. R. S., "Crosslinked poly (vinyl alcohol) hydrogels for wound dressing applications: A review of remarkably blended polymers", *Arabian Journal of chemistry*, 8(1), pp. 1-14, (2015).
- [18] Kamoun, E. A., Kenawy, E. R. S., Tamer, T. M., El-Meligy, M. A., Eldin, M. S. M., "Poly (vinyl alcohol)-alginate physically crosslinked hydrogel membranes for wound dressing applications: characterization and bio-evaluation", *Arabian Journal of Chemistry*, 8(1), pp. 38-47, (2015).
- [19] Dutta, J., "Synthesis and characterization of c -irradiated PVA/ PEG/CaCl₂ hydrogel for wound dressing", *American Journal of Chemistry*, 2(2), pp. 6-11, (2012).
- [20] Ghadi, R., Jain, A., Khan, W., Domb, A. J., "Microparticulate polymers and hydrogels for wound healing", *Wound Healing Biomaterials*. Woodhead Publishing, pp. 203-225., (2016).
- [21] Ågren, M. S., Ostensfeld, U., Kallehave, F., Gong, Y., Raffin, K., Crawford, ME., Kiss, K., Friis-Møller, A., Gluud, Ch., Jorgensen, L. N., "A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial evaluating topical zinc oxide for acute open wounds following pilonidal disease excision", *Wound repair and regeneration*, 14(5), pp. 526-535, (2006).
- [22] Francesko, A., Fernandes, M. M., Rocasalbas, G., Gautier, S., Tzanov, T., "Polymers in wound repair", *Advanced Polymers in Medicine*. Springer, Cham, pp. 401-31, (2015).
- [23] Aderibigbe, B. A., Buyana, B., "Alginate in wound dressings", *Pharmaceutics*, 10(2), pp. 1-19, (2018).
- [24] Straccia, M. C., d'Ayala, G. G., Romano, I., Oliva, A., Laurienzo, P., "Alginate hydrogels coated with chitosan for wound dressing", *Marine drugs*, 13(5), pp. 2890-2908, (2015).
- [25] Varaprasad, K., Jayaramudu, T., Kanikireddy, V., Toro, C., Sadiku, E. R., "Alginate-based composite materials for wound dressing application: A mini review", *Carbohydrate polymers*, 236, pp. 1-12, (2020).
- [26] Bagher, Z., Ehterami, A., Safdel, M. H., Khastar, H., Semiari, H., Asefnejad, A., Salehi, M., "Wound healing with alginate/chitosan hydrogel containing hesperidin in rat model", *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 55, pp. 1-8, (2020).

- [27] Lu, S., Gao, W., Gu, H. Y., "Construction, application and biosafety of silver nanocrystalline chitosan wound dressing", *Burns*, 34(5), pp. 623-628, (2008).
- [28] Chandy, T., Sharma, C. P., "Prostaglandin E1-immobilized poly (vinyl alcohol)-blended chitosan membranes: Blood compatibility and permeability properties", *Journal of Applied polymer science*, 44(12), pp. 2145-2156, (1992).
- [29] Sudarshan, N. R., Hoover, D. G., Knorr, D., "Antibacterial action of chitosan", *Food Biotechnology*, 6(3), pp. 257-272, (1992).
- [30] Ng, V. W., Chan, J. M., Sardon, H., Ono, R. J., García, J. M., Yang, Y. Y., Hedrick, J. L., "Antimicrobial hydrogels: A new weapon in the arsenal against multidrug-resistant infections", *Advanced drug delivery reviews*, 78, pp. 46-62, (2014).
- [31] Fu, S., Thacker, A., Sperger, D. M., Boni, R. L., Velankar, S., Munson, E. J., Block, L. H., "Rheological evaluation of inter-grade and inter-batch variability of sodium alginate", *Aaps Pharmscitech*, 11(4), pp. 1662-1674, (2010).
- [32] Chattopadhyay, S., Raines, R. T., "Collagen-based biomaterials for wound healing", *Biopolymers*, 101(8), pp. 821-833, (2014).
- [33] Moura, L. I., Dias, A. M., Suesca, E., Casadiegos, S., Leal, E. C., Fontanilla, M. R., Carvalho, E., "Neurotensin-loaded collagen dressings reduce inflammation and improve wound healing in diabetic mice". *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1842(1), pp. 32-43, (2014).
- [34] Helary, C., Abed, A., Mosser, G., Louedec, L., Letourneur, D., Coradin, T., Meddahi-Pellé, A., "Evaluation of dense collagen matrices as medicated wound dressing for the treatment of cutaneous chronic wounds", *Biomaterials science*, 3(2), pp. 373-382, (2015).
- [35] Willard, J. J., Drexler, J. W., Das, A., Roy, S., Shilo, S., Shoseyov, O., Powell, H. M., "Plant-derived human collagen scaffolds for skin tissue engineering", *Tissue Engineering Part A*, 19, pp. 1507-1518, (2013).
- [36] Natarajan, V., Krithica, N., Madhan, B., Sehgal, P. K., "Preparation and properties of tannic acid cross-linked collagen scaffold and its application in wound healing". *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 101(4), pp. 560-567, (2013).
- [37] Weng, L., Romanov, A., Rooney, J., Chen, W., "Non-cytotoxic, in situ gelable hydrogels composed of N-carboxyethyl chitosan and oxidized dextran", *Biomaterials*, 29(29), pp. 3905-3913, (2008).
- [38] Hoque, J., Prakash, R. G., Paramanandham, K., Shome, B. R., Haldar, J., "Biocompatible injectable hydrogel with potent wound healing and antibacterial properties", *Molecular pharmaceutics*, 14(4), pp. 1218-1230, (2017).
- [39] Du, X., Liu, Y., Wang, X., Yan, H., Wang, L., Qu, L., Wang, L., "Injectable hydrogel composed of hydrophobically modified chitosan/oxidized-dextran for wound healing". *Materials Science and Engineering: C*, 104, pp. 1-12, (2019).
- [40] Maia, J., Carvalho, R. A., Coelho, J. F., Simões, P. N., Gil, M. H., "Insight on the periodate oxidation of dextran and its structural vicissitudes", *Polymer*, 52(2), pp. 258-265, (2011).
- [41] Vo, D. T., Lee, C. K., "Antimicrobial sponge prepared by hydrophobically modified chitosan for bacteria removal", *Carbohydrate polymers*, 187, pp. 1-7, (2018).
- [42] Dragan, E. S., "Design and applications of interpenetrating polymer network hydrogels. A review", *Chemical engineering journal*, 243, pp. 572-590, (2014).
- [43] Ahmed, E. M., "Hydrogel: preparation, characterization, and applications: a review", *Journal of Advanced research*, 6, pp. 105-121, (2015).
- [44] Pal, K., Singh, V., Anis, A., Thakur, G., Bhattacharya, M., "Hydrogel-based controlled release formulations: designing considerations, characterization techniques and applications", *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 52, pp. 1391-1422, (2013).
- [45] Ullah, F., Othman, M. B. H., Javed, F., Ahmad, Z., Akil, H. M., "Classification, processing and application of hydrogels: a review", *Materials Science and Engineering: C*, 57, pp. 414-433, (2015).
- [46] Zhang, M., Li, X. H., Gong, Y. D., Zhao, N. M., Zhang, X. F., "Properties and biocompatibility of chitosan films modified by blending with PEG", *Biomaterials*, 23, pp. 2641-2648, (2002).
- [47] Bialik-Wąs, K., Pluta, K., Malina, D., Barczewski, M., Malarz, K., Mrozek-Wilczkiewicz, A., "Advanced SA/PVA-based hydrogel matrices with prolonged release of Aloe vera as promising wound dressings", *Materials Science and Engineering: C*, 120, pp. 1-14, (2021).
- [48] Singh, B., Pal, L., "Radiation crosslinking polymerization of sterculia polysaccharide-PVA-PVP for making hydrogel wound dressings", *International journal of biological macromolecules*, 48(3), pp. 501-510, (2011).
- [49] Sharma, S., Parmar, A., Mehta, S., "Hydrogels: from simple networks to smart materials—advances and applications", *Drug Targeting and Stimuli Sensitive Drug Delivery Systems*, Elsevier, pp. 627-672, (2018).

- [50] Dhivya, S., Padma, V. V., Santhini, E., "Wound dressings—a review", *BioMedicine*, 5(4), pp.1-5, (2015).
- [51] Khan, T. A., Peh, K. K., Chng, H. S., "Mechanical, bioadhesive strength and biological evaluations of chitosan films for wound dressing", *Journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, 3(3), pp. 303–311, (2000).
- [52] Cascone, S., Lamberti, G., "Hydrogel-based commercial products for biomedical applications: A review", *International journal of pharmaceutics*, 573, pp. 1-19, (2020).